

Searching PAJ

Page 1 of 2

Best Available Copy

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-328229

(43)Date of publication of application : 19.11.2003

(51)Int.Cl.

D01F 6/62
A61L 27/00
C12M 3/00

(21)Application number : 2002-131804

(71)Applicant : JAPAN SCIENCE & TECHNOLOGY CORP

(22)Date of filing : 07.05.2002

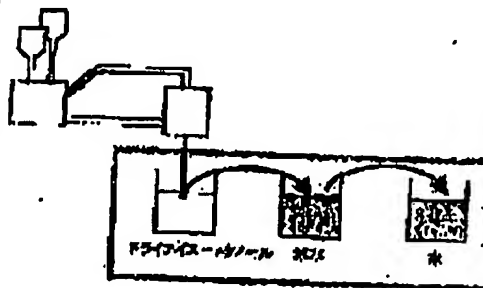
(72)Inventor : YAMAOKA TETSUJI
KIMURA YOSHIHARU

(54) BIODEGRADABLE POROUS ULTRAFINE HOLLOW FIBER AND METHOD FOR PRODUCING THE SAME

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a biodegradable porous ultrafine hollow fiber usable for footing for regeneration of a smaller tissue to which even a scaffold using a conventional porous hollow fiber having biodegradability can not correspond, and having <1 mm outer diameter and flexibility.

SOLUTION: The biodegradable porous ultrafine hollow fiber is produced by dissolving a poly(α -hydroxy acid) or a copolymer containing the poly(α -hydroxy acid) in a solvent, freezing a material to be coagulated by a coagulating bath by regulating the temperature of the coagulating bath so as to be the freezing point or below of the material to be coagulated, and gradually carrying out the desolvation in a method for producing a hollow fiber by a wet double spinning method.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 20.10.2003

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2003-328229
(P2003-328229A)

(43) 公開日 平成15年11月19日 (2003. 11. 19)

| (51) Int.Cl. ⁷ | 識別記号 | F I | テ-マ-ト [*] (参考) |
|---------------------------|-------|---------------|-------------------------|
| D 0 1 F 6/62 | 3 0 5 | D 0 1 F 6/62 | 3 0 5 Z 4 B 0 2 9 |
| | 3 0 3 | | 3 0 3 E 4 C 0 8 1 |
| A 6 1 L 27/00 | Z B P | A 6 1 L 27/00 | Z B P Y 4 L 0 3 5 |
| C 1 2 M 3/00 | | C 1 2 M 3/00 | A |

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願2002-131804 (P2002-131804)

(22) 出願日 平成14年 5 月 7 日 (2002. 5. 7)

(71) 出願人 396020800

科学技術振興事業団

埼玉県川口市本町4丁目1番8号

(72) 発明者 山岡 哲二

大阪府茨木市紫明園10-74 イトーピア紫
明園202

(72) 発明者 木村 良晴

滋賀県近江八幡市鷹飼町1126-1

(74) 代理人 100098154

弁理士 橋本 克彦

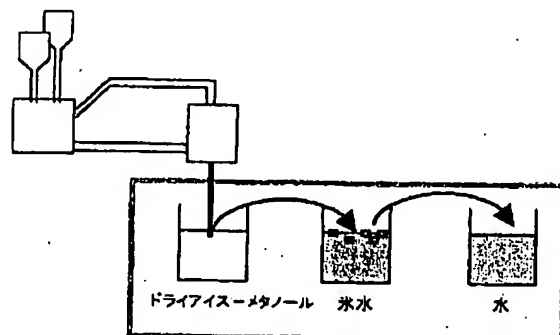
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生分解性多孔質極細中空糸及びその製造方法

(57) 【要約】

【課題】 従来の生分解性を有する多孔質中空糸を用いたスキヤフォールドでも対応できなかった、より小さな組織の再生の足場に使用しうる、外径が1 mm未満で柔軟性を兼ね揃えた生分解性を有する多孔質極細中空糸を提供する。

【解決手段】 湿式二重紡糸法による中空糸製造方法において、ポリ α -ヒドロキシ酸またはそれらを含む共重合体を溶媒に溶かし、吐出後の凝固浴の温度を被凝固浴物質の凝固点以下にして前記被凝固浴物質を凍結させ、その後ゆっくりと脱溶媒を行うことにより製造する。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 ポリ α -ヒドロキシ酸またはそれらを含む共重合体を主成分とし、内径が500 μ m以下であることを特徴とする生分解性多孔質極細中空糸。

【請求項2】 湿式二重紡糸法による中空糸製造方法において、ポリ α -ヒドロキシ酸またはそれらを含む共重合体を溶媒に溶かし、吐出後の凝固浴の温度を被凝固浴物質の凝固点以下にして前記被凝固浴物質を凍結させ、その後脱溶媒を行なうことを特徴とする、前記請求項1記載の生分解性多孔質極細中空糸の製造方法。

【請求項3】 溶媒がジオキサンである、請求項2記載の生分解性多孔質極細中空糸の製造方法。

【請求項4】 凝固浴がドライアイス-メタノールである、請求項2または3記載の生分解性多孔質極細中空糸の製造方法。

【請求項5】 エアーギャップが10cm以上である、請求項2、3または4記載の生分解性多孔質極細中空糸の製造方法。

【請求項6】 凝固浴中で延伸をかける、請求項2、3、4または5記載の生分解性多孔質極細中空糸の製造方法。

【請求項7】 ポリ α -ヒドロキシ酸がポリ乳酸またはグリコール酸である、請求項1、2、3、4、5または6記載の生分解性多孔質極細中空糸またはその製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、生体組織再生の足場等に用いられる生分解性繊維、特に多孔質で極細の中空糸、及びその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】近年、正常に機能しなくなった人体の器官や臓器、または欠損した骨の再生や治療を行なう技術が開発され、かかる技術を用いた治療法が実用化されるようになり、例えば、コラーゲンを利用して造った3次元構造体の足場（スキャフォールド）に細胞を埋め込み、細胞の成長と自然に分解するスキャフォールドとで組織を再生する技術が知られている。

【0003】ところが、コラーゲンは培養中に収縮したり、BSE（狂牛病）等の感染源となる問題を有していたため、このような問題の少ない合成物である、ポリ乳酸やポリグリコール酸等に代表されるポリ α -ヒドロキシ酸またはそれらを含む共重合体を用いたスキャフォールドが、例えば米国特許第5736372号公報、特公平6-6155号公報等に提示され、軟骨組織の再生等に実用化されている。これらのスキャフォールドは、ポーラスな3次元構造であって、細胞の成長とともに分解されるので組織再生の足場として有用である。

【0004】しかしながら、ポリ乳酸やポリグリコール酸等のポリ α -ヒドロキシ酸によるスキャフォールドは、

疎水性であり、剛直性を有しているため、細胞付着性等の生体親和性が悪いという問題点があった。これに対し、特開平2002-65247号公報に、乳酸-トリメチレンカーボネート共重合体の多孔質体からなる細胞培養機材が提示されている。これは素材を多孔質にするとともに柔軟性を与え、生体親和性を高めたものである。また、本願発明者等により、これらの素材の表面を化学修飾して生体親和性を高める技術も提示されている（山岡哲二ほか、高分子加工、47（8）、338（1998）等）。

【0005】一方、スキャフォールドでの細胞培養においては、細胞に酸素や栄養分を供給したり老廃物の排出等の循環を行なう必要があるが、前記従来の技術においては、その外側において先に組織が再生されると内部に酸素や栄養分が供給されず、老廃物も排出されないため、内部の細胞が死んでしまいやすいという問題点があった。これに対し、特開2002-20523号公報にはスキャフォールドにおける微細孔を連通させ、さらに表面の微細孔の閉鎖を防ぐことにより栄養分等の内部細胞への供給・循環を確保しようとする技術が提示されている。しかしこれは、主として液体中における拡散による物質の循環を期待するものであって、積極的に循環ルートを確保するものではなく、細胞が増えて密になれば、微細孔に連通性を持たせただけでは内部の細胞への物質の供給・循環は不充分となり、組織の再生は失敗することが多くなる。

【0006】この問題に対し、本願発明者等は、先に中空糸形状のポリ乳酸を開発し、スキャフォールドに使用する技術を提示した（中村等 高分子年次大会（2001.5.23～25）、第23会バイオマテリアル学会（2001.10.22～23）P2-18、P194等）。これは溶剤に溶かしたポリ乳酸等のポリ α -ヒドロキシ酸とスターチ、澱粉等との混合物を、窒素を中心に送り込みながら溶融紡糸を行なって製造したり、湿式紡糸においてゆっくりと温水の凝固浴を通して脱溶媒を行なって製造したもので、微細孔を内外に連通させるとともに繊維の内腔領域に血管新生を促し、中空糸の内外における物質透過性を実現したものであり、それを構成する中空糸の外側に細胞を付け、その中側から酸素や栄養分等の輸送経路を確保して組織内部の細胞の壊死を防ぐことを可能とした。

【0007】ところが、前記中空糸は外径が1mm以上と太くて柔軟性に欠けるものであり、比較的大きな組織の再生にしか利用しにくいという問題点があった。そこで更に細い中空糸を作成するためポリ乳酸等の濃度を下げたり、エアーギャップの長さを伸ばしたりすることが考えられたが、凝固浴・芯部共に水を用いた従来の方法では、脱溶媒速度が速いために中空糸がつぶれてしまい中空構造を保持したまま繊維を回収することはできなかった。これは水より脱溶媒速度の遅いメタノールを用い

でも同様であった。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、上記のような問題点を解決して、従来の生分解性を有する多孔質中空糸を用いたスキャフォールドでも対応できなかった、より小さな組織の再生にも使用しうる、外径が1mm未満で柔軟性を兼ね備えた更なる極細中空糸を提供することを課題とするものである。尚、本発明においては、外径が1mm未満の中空糸を極細中空糸と称している。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明である生分解性多孔質極細中空糸は、主としてポリ α -ヒドロキシ酸またはそれらを含む共重合体からなり、内径が500 μ m以下の生分解性を有する多孔質極細中空糸であって、これを使用することにより、より小さな組織の再生する場合のスキャフォールドとして使用できるようになる。また、湿式二重紡糸法による中空糸製造方法において、ポリ α -ヒドロキシ酸またはそれらを含む共重合体を溶媒に溶かし、吐出後の凝固浴の温度を被凝固浴物質の凝固点以下にして前記被凝固浴物質を凍結させてから脱溶媒を行なう製造方法により、前記のような極細中空糸を中空構造を維持したまま回収することができるようになる。

【0010】また、溶媒をジオキサンとすることで、中空糸を多孔質として充分な透過性を与えることができるとともに生体への影響を最小限とし、凝固浴にドライアイス-メタノールを使用することで、容易に多種類の被凝固浴物質を凍結させることができる。更にエアギャップを10cm以上とすることで極細中空糸が作成しやすくなり、凝固浴中で延伸をかけることでより細い中空糸とすることができる。更にまた、使用するポリ α -ヒドロキシ酸をポリ乳酸またはグリコール酸とすることで、極細中空糸の製造が容易になるとともに、生体に無害且つ十分な生分解性を期待することができる。

【0011】

【発明の実施の形態】本発明の実施の形態について、図面および写真を参照しながら以下説明する。

【0012】上述のように従来の組織再生の足場（スキャフォールド）に利用する生分解性を有する多孔質の中空糸の製造方法において、外径が1mm未満の中空糸を得ようとする場合、脱溶媒速度が速いために、例えばメタノールを凝固浴に使用しても中空構造を保持したまま中空糸を回収することは困難であった。そこで、図1に示すように、凝固浴にドライアイス-メタノールを用いて被凝固浴物質を凍結させることで、一時的に脱溶媒を止め、その後、氷水、水と順に浸すことで、時間をかけて脱溶媒を促すこととしたものである。これにより繊維径の縮小及び柔軟性の向上をはかりながら、変形することなく中空構造を維持することができるようになる。また、湿式紡糸において、溶媒に溶解したポリ α -ヒド

ロキシ酸およびそれらを含む共重合体を凝固液中で脱溶媒させることで、作成した中空糸は多孔質となる。

【0013】さらに詳しく説明すると、本実施の形態においては、ポリ α -ヒドロキシ酸またはそれらを含む共重合体として、ポリ乳酸である、poly L-lactic acid（以下「PLLA」という）を用いている。この理由として合成高分子の利点である強度やその分解速度を、分子量または共重合体の組成を変えることで調節し易いためである。また、ポリグリコール酸（以下「PGA」という）も上記と同様であるため有用である。しかし、PLLAはPGAと比べ分解速度が遅く、有機溶媒に溶解しやすい利点がある。

【0014】湿式紡糸には、二重湿式紡糸装置を用い、本実施の形態においては、外径1.0mm、内径0.6mmのノズルを備えて2種類の異なる溶液を押し出すことのできる装置を用いている。ノズルをこのようにしたのは、ノズル細さの限界は、用いる溶液の粘度と表面張力により決まるが、本実施の形態の条件では、これより細いものが使えないためである。ノズルの外径部（鞘部）にジオキサンに溶解したPLLAを、内径部（芯部）にはメタノールを押し出して紡糸する。

【0015】また、PLLAの濃度は18重量%とした。15%とした場合エアギャップ（ノズルと凝固浴との距離）を30cm以上に伸ばすと、糸切れを起こして安定した紡糸はできず、18%においてはエアギャップを60cm以上にしても安定して紡糸することができたためである。つまり、本実施の形態においては、エアギャップを伸ばし、自重により延伸をかけるための最適濃度を18%とした。また、PLLAの溶媒は、生体内で用いること及び環境のことを考慮して有機溶媒を用いないようにしたため、ジオキサンを用いた。

【0016】尚、エアギャップの長さを調節することにより中空糸の太さを調節することができるが、図2のグラフ1に示すようにPLLAの濃度を15重量%として押し出し量を糸切れしない条件で固定し、エアギャップのみ変化させた場合、例えば10cmの距離で中空糸の外径は250 μ m以下であり、この距離以上であれば、組織再生において応用範囲の広い極細中空糸を製造することが容易となる。

【0017】以上の条件下で紡糸することで、中空状態を保持したままマイクロオーダーの中空糸を回収することができる。この方法で作成した中空糸は、図3におけるSEM写真に示すように、中空糸の径がマイクロオーダーになっても中空構造を保持したまま、変形することのない中空糸が作成できていた。図4はその断面を更に拡大したSEM写真であり、この作製法でも多孔質になっていた。

【0018】尚、極細中空糸が凝固浴に入ったときに延伸をかけることでさらに細い糸を回収することができる。延伸は、押し出された中空糸を例えばピンセット等

でつまんで押し出し速度より早く引張ることで行なうことができるが、極細中空糸の回収においては、押し出し速度が早く、糸径が細いため凝固浴中に入った中空糸はねじれて1個所に集積してしまいやすいため、凝固浴をビーカー内とし、凝固液（ドライアイス-メタノール）を垂直に立てたモーターで回転させることで、極細中空糸を延伸しながら糸状に回収することもできる。

【0019】

【実施例】以下、本発明を実施例により具体的に説明する。

【0020】（紡糸装置）図5は、本実施例において行なう湿式紡糸に用いる二重湿式紡糸装置（Oba Inc., Osaka, Japan）を示し、外径1.0mm、内径0.6mmのノズルの外径部（鞘部）と内径部（芯部）に夫々異なった溶液を押し出すことができる。これら2種の溶液はノズル内で触れ合うことなく、外部に押し出された時点で初めて接触する。その他の主な部品としては、2種の溶液を夫々貯蔵しておくタンク（夫々のタンクには圧力をかけることができ、粘度が高い溶液も押し出せる）及び夫々の溶液を押し出すためのギヤポンプが2つずつ装着されてい

る。

【0021】（凝固浴・被凝固浴物質）鞘部にはジオキサン（1,4-dioxane 和光純薬株式会社製, Lot; LDP350）に溶解したPLLA（島津製作所製オイルパス中、85℃で還流しながらメカニカルスターラーで8h攪拌）を、芯部にはメタノール（和光純薬株式会社製）を押し出した。凝固浴にはドライアイス-メタノールを用いた。また凝固浴は、水を用いる比較例では図5のままであるのに対し、ドライアイス-メタノールを使う本実施例においてはビーカーを用い、スターラーで溶液を攪拌して糸を回収した。また、糸が固まりになるのを防ぐために、No. M2ではモーター（PSH425-401P、オリエンタルモータ株式会社製）を垂直に立て、回転軸に凝固浴固定台（自作）を設置して凝固浴を回転させた（図示せず）。ドライアイス-メタノール凝固浴による湿式紡糸の作成条件を表1に示す。但し、*()は、溶液としての押出量（g/min）を示している。

【0022】

【表1】

| No | （押出量） | | 鞘部 | 芯部 | 芯部温度 ℃ | 糸径 cm |
|------|-----------------|----------------|-----------|------|-----------|----------|
| | 鞘部 (g/min) | 芯部 (ml/min) | | | | |
| M1-1 | 0.57 *(3.80) | 2.1 | 15wt%PLLA | MeOH | 24 | 5 |
| M1-2 | 0.57 *(3.80) | 2.1 | 15wt%PLLA | MeOH | 24 | 10 |
| M1-3 | 0.57 *(3.80) | 2.1 | 15wt%PLLA | MeOH | 24 | 20 |
| M2 | 1.3 *(7.20) | 5.0 | 18wt%PLLA | MeOH | 24 | 50 |
| M3 | 1.3 *(7.20) | 4.9 | 18wt%PLLA | MeOH | 24 | 65 |

【0023】（比較例）比較例は、実施例における溶媒を室温の水とし、凝固浴を室温水または40～45℃の温水で、約1m長の浴長においてピンセットで先端をつまみ、押し出されるスピードに合わせて直線になるよ

うに引張ることで回収した。比較例の作成条件を表2に示す。但し、PDLLAはラセミ体(D+L)のポリ乳酸である。

【0024】

【表2】

| No | （押出量） | | 鞘部 | 芯部 | 芯部温度 ℃ | 糸径 cm |
|----|---------------|----------------|------------|------------------|-----------|----------|
| | 鞘部 (g/min) | 芯部 (ml/min) | | | | |
| W1 | 0.28 | 0.11 | 25wt%PLLA | H ₂ O | 24 | 3 |
| W2 | 0.28 | 0.11 | 25wt%PLLA | H ₂ O | 24 | 3 |
| W3 | 2.60 | 5.10 | 25wt%PLLA | H ₂ O | 24 | 19 |
| W4 | 2.0 | 5.10 | 30wt%PDLLA | H ₂ O | 24 | 3 |
| W5 | 0.24 | 0.32 | 30wt%PDLLA | H ₂ O | 24 | 3 |

【0025】（作成結果）作成結果は、表3に示すように、凝固浴にドライアイス-メタノールを用いた湿式紡糸（M1-1～M3）では、外径が50～500 μ m、膜厚5～200 μ mの多孔質の極細中空糸を作成することができた（図6、7参照）。これに対し、凝固浴に水（温水）を使った従来の湿式紡糸（W1～W5）では、外径2000～3000 μ m、膜厚100～200 μ m程度の多

孔質の中空糸を作成することができた（図8）。尚、（表3）中の鞘部の押出速度は、溶液重量／分で表示し、M3ではスター搅拌速度を速めることで、凝固浴中で延伸をかけた。

【0026】

【表3】

| ポリ乳酸中空繊維紡糸結果 | | | | | | | | | | | | |
|--------------|-----------|---------|-----|-------|----------|-----|------------|--------------------|-----|----|------------|------------|
| 新コード | 鞘部 | | | 芯部 | | | 凝固浴 (℃) | 17- キヤブ (cm) | 回収法 | | 得られた中空繊維 | |
| | ドープ | 押出速度 | 温度 | ドープ | 押出速度 | 温度 | | | 手法 | 速度 | 外径 (μm) | 膜厚 (μm) |
| | (%) | (g/min) | (℃) | (%) | (ml/min) | (℃) | | | | | | |
| W1 | PLLA(25) | 0.28 | 室温 | 水 | 0.11 | 室温 | 室温水 | 3 | 手引 | — | 2000程度 | 200程度 |
| W2 | PLLA(25) | 0.28 | 室温 | 水 | 0.11 | 65 | 40 | 3 | 手引 | — | 2000程度 | 200程度 |
| W3 | PLLA(25) | 2.60 | 室温 | 水 | 5.10 | 室温 | 室温水 | 19 | 手引 | — | 2410±360 | 212±34 |
| W4 | PDLLA(30) | 2.00 | 室温 | 水 | 5.10 | 室温 | 45 | 3 | 手引 | — | 2000-3000 | 100-200 |
| W5 | PDLLA(30) | 0.24 | 室温 | 水 | 0.32 | 室温 | 45 | 3 | 手引 | — | 2000程度 | 200程度 |
| M1-1 | PLLA(15) | 3.80 | 室温 | メタノール | 2.10 | 室温 | ドライ | 5 | スター | — | 300-500 | 100-200 |
| M1-2 | PLLA(15) | 3.80 | 室温 | メタノール | 2.10 | 室温 | ドライ | 10 | スター | — | 200-300 | 50-80 |
| M1-3 | PLLA(15) | 3.80 | 室温 | メタノール | 2.10 | 室温 | ドライ | 20 | スター | — | 100-200 | 30-60 |
| M2 | PLLA(18) | 7.20 | 室温 | メタノール | 5.00 | 室温 | ドライ | 50 | 浴回転 | — | 100-200 | 10-30 |
| M3 | PLLA(18) | 7.20 | 室温 | メタノール | 4.90 | 室温 | ドライ | 65 | スター | — | 50-200 | 5-20 |

【0027】（極細中空糸の評価）本実施例による多孔質の極細中空糸は、糸径が細くなるに従い、柔軟性の向上が見られた。一方、物質透過性については試験のためのミニモジュールの作成に成功していないため未確認である。しかし、従来の中空糸の作成方法によるミリメートルオーダーの中空糸では物質透過性が確認されており、極細中空糸においても同様の多孔質構造が確認されているため、同様の物質透過性を有すると推測される。また、細胞接着性については、作成した極細中空糸に細胞を播種した実験においては、定量的な評価は行えなかったが（播種した細胞の全ては中空糸上に接着せず、またギムザ染色による色の濃さから判断できないため）、3、6、9日後に培地から取り出してギムザ染色を行なった結果より、細胞が接着し、増殖していることが確認された。

【0028】

【発明の効果】上記のように、本発明によれば、ポリ α -ヒドロキシ酸またはそれらを含む共重合体を溶媒に溶かし、吐出後の凝固浴の温度を被凝固浴物質の凝固点以下にして被凝固浴物質を凍結させてから脱溶媒を行なうことで、外径が1mm以下の柔軟性を有する生分解性多孔質極細中空糸を製造することができ、より小さな組織を再生するためのスキャフォールドとして使用できるようになった。

【0029】また、溶媒をジオキサンとすることで、中空糸を多孔質として十分な透過性を与えることができるとともに生体への影響を最小限とし、凝固浴にドライアイス-メタノールを使用することにより、容易に多種類の被凝固浴物質を凍結することができ、エアギャップ

を10cm以上とすることで更なる極細中空糸を作成しやすくなり、凝固浴中で延伸をかけることで更に細い中空糸とすることができる。更に、前記製造方法により、内径が500 μ m以下の極細中空糸も製造することができるが、これにより更に多種類の組織再生に対応できるようになった。更にまた、ポリ乳酸またはグリコール酸を用いることで、容易に製造できるとともに生体に無害且つ十分な生分解性を有する極細中空繊維を得ることもできる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の実施の形態における凝固浴の方法を示す模式図である。

【図2】本発明の実施の形態におけるエアギャップと糸径の関係を示すグラフである。

【図3】本発明の極細中空糸の製造方法により製造された極細中空糸の断面の拡大写真（SEM写真）である。

【図4】図3における極細中空糸の断面部分をさらに拡大した写真（CEM写真）である。

【図5】本発明の実施例及び比較例に用いた二重湿式紡糸装置の模式図である。

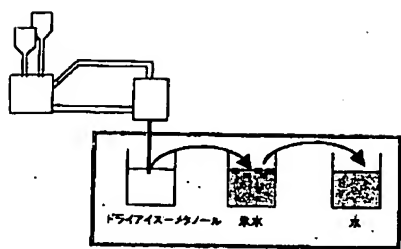
【図6】本発明の実施例における極細中空糸（M1-1～M1-3）の断面の拡大写真（CEM写真）及びその断面部分をさらに拡大した写真である。

【図7】本発明の実施例における極細中空糸の断面の拡大写真（M2、M3）（CEM写真）及びその断面部分をさらに拡大した写真（M3）と中空糸の形状を示す拡大写真である（M2）。

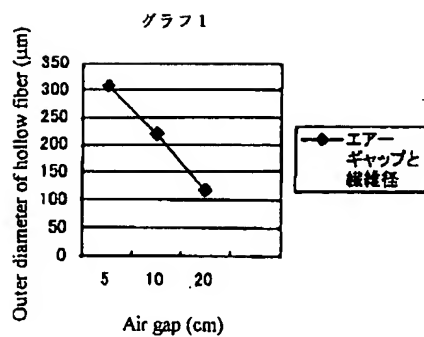
【図8】比較例における中空糸の断面の拡大写真及びその断面部分をさらに拡大した写真（CEM写真、W3の

み光顕による撮影)である。

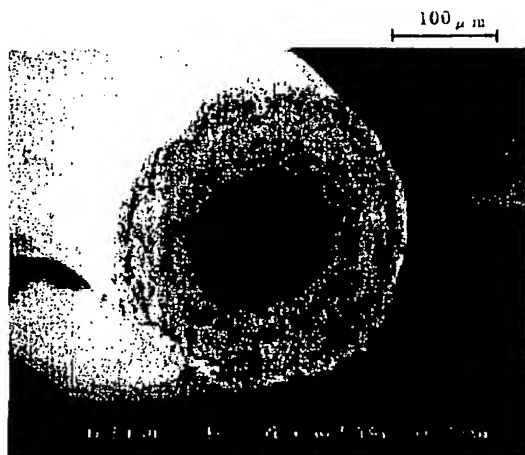
【図 1】



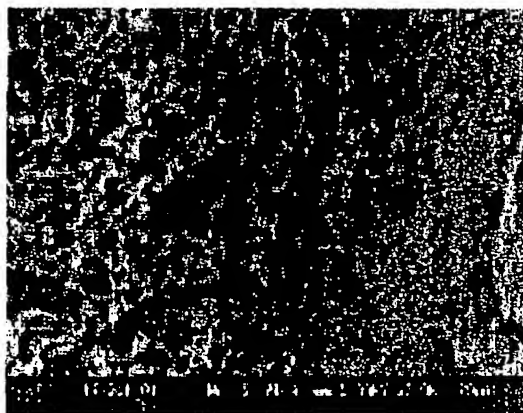
【図 2】



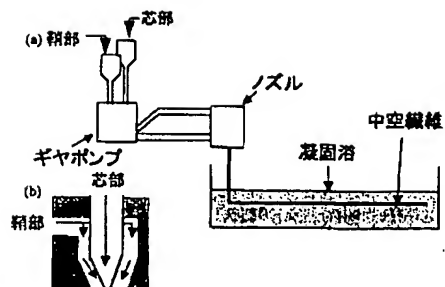
【図 3】



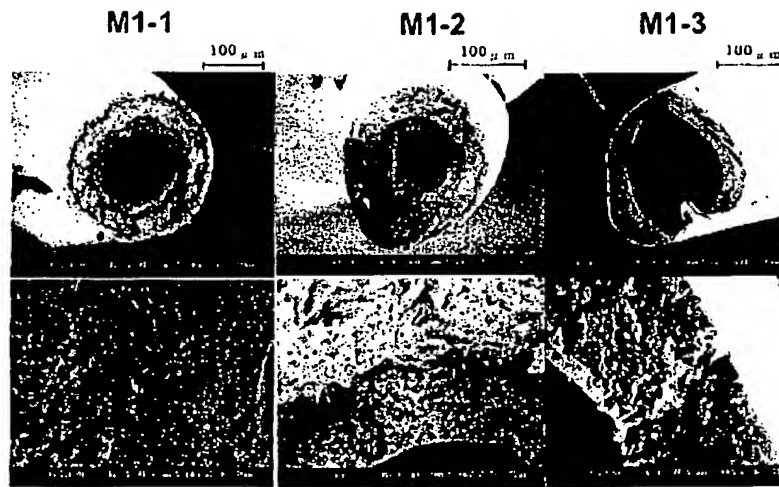
【図 4】



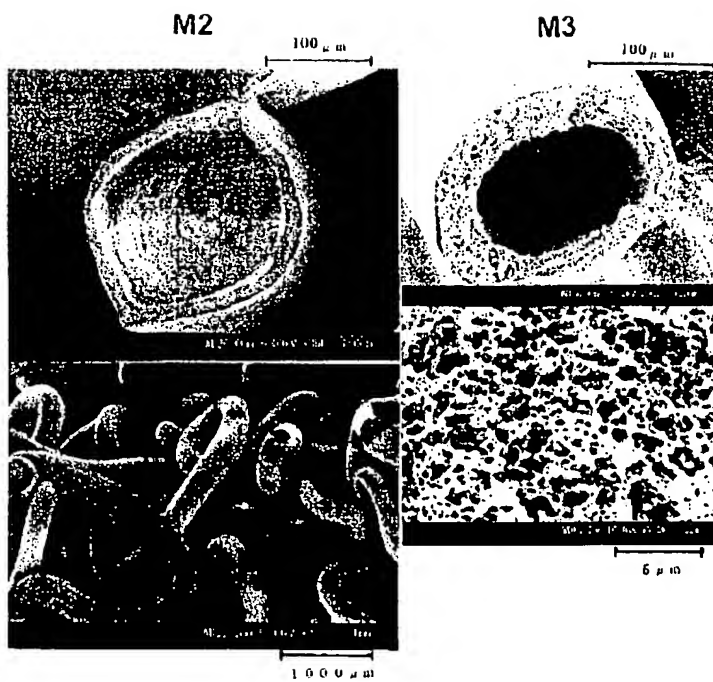
【図 5】



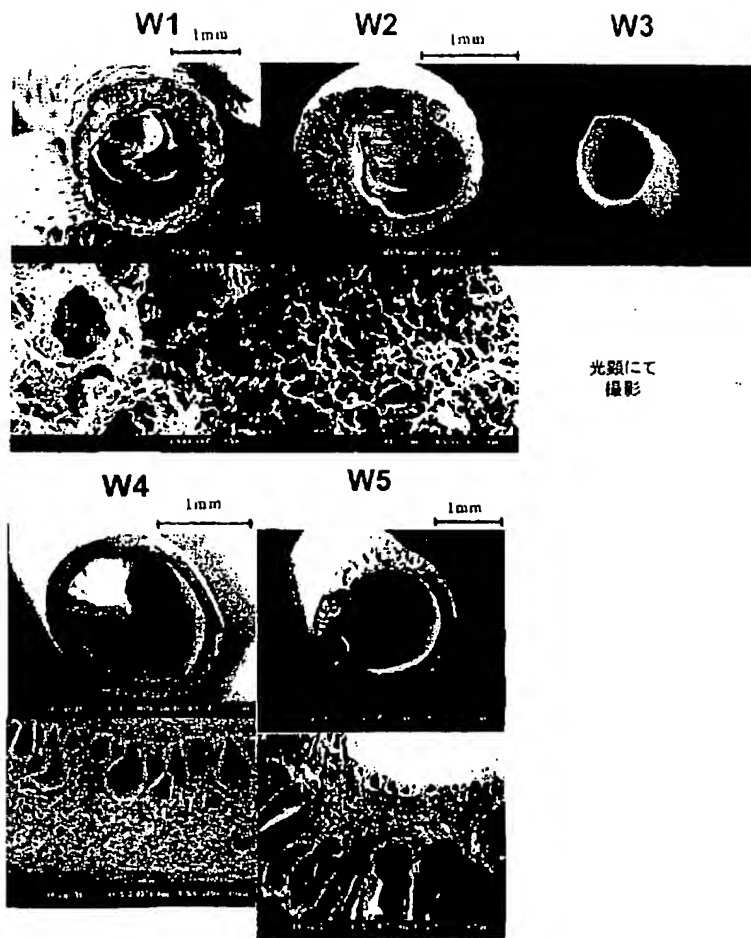
【図6】



【図7】



【図8】



フロントページの続き

Fターム(参考) 4B029 AA01 AA21 BB11
4C081 AB01 AB11 AB31 AB35 BA12
BA13 BA16 BB02 BB07 BC01
BC02 CA171 DA03 DA04
DB01 DB03 DC11 EA02 EA03
EA11 EA12
4L035 AA09 BB03 BB04 BB05 BB11
BB15 BB16 BB73 DD03 DD07
DD14 EE20 FF01

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.